Genetik Danışma ve Halk Sağlığı Sistemindeki Yeri

Memnune YÜKSEL *

Genetik hastalıklara dünyada ve buna paralel olarak ülkemizde artan ilginin çeşitli nedenleri vardır. İnfeksiyon, paraziter hastalıklar ve malnutrisyon gibi çevresel kötü etmenler sonucu oluşan morbidité ve mortalitenin giderek azalması, gen sıklığındaki yavaş değişikliklere bağlı olarak genetik hastalıkların relatif artışı ve bu hastalıkların tanı, tedavi ve önlenmesi ile ilgili etkin yöntemlerin son yıllarda giderek gelişmesi başlıca nedenlerdir.

Genetik hastalıklar ya kromozal veya genlere ait bozukluklar sonucu ortaya çıkar. Kromozomal anomaliler, kromozomların eksik, fazla veya anormal düzenlenmesi sonucudur. Gen bozuklukları ise ya major mutant genlere, ya da multifaktöryel denilen minör etkili birçok genin ve çevresel etmenlerin karşılıklı etkisine bağlıdır. Gelişmiş ülkelerde çocuk hastanelerinde genetik hastalıklarla ilgili morbidité ve mortalité % 30-40 dolayındadır.

Toplumda bu hastalıkların önlenmesi için en etkili yöntem genetik danışmadır. Genetik danışma, kalıtsal bir bozukluğun bir ailede ortaya çıkması sonucu oluşan durumlarla ilgili olarak, hastalığın boyutları, anlamı ve değişik yönleri hakkında mesleki bilginin isteyen kişilere aktarılmasıdır. Aile genetik danışmaya çoğu kez hasta bir çocuk nedeni ile başvurur. Genellikle de genetik aydınlatma ile birlikte tıbbi aydınlanma da ister. Genetik hastalıklar tek tek alınırsa oldukça nadir olduğundan, hastayı gönderen pratisyen veya çocuk uzmanı çoğu kez aileyi aydınlatacak düzeyde bilgi sahibi olmayabilir.. Aileye söz konusu genetik hastalığın özellikleri ve doğal gidişi hakkında bilgi verilmesi medikal prognozdur. Genetik prognoz ise yineleme risklerinin anlatılmasıdır. Öyle ise tanı olayını da içine almak üzere medikal ve genetik prognozla ilgili bilgi alışverişi olayının total süreci "genetik danışma'dır. Genetik danışma başlangıçta, genetik bilim dalının tek uygulama alanı olarak Mendel kalıtımı (major gen mutasyonları) ile geçen hastalık gösteren az sayıdaki hasta ve ailelerine hizmet vermekle başlamıştı. Aile öyküsü alma (aile ağacı), aile bireylerinde yineleme risklerini belirleme ve bunun sonuçlarını tartışmaktan ibaretti. Bu işlemler içinde çoğu kez tek bir uzman yeterliydi. Fakat son 20 yılda insan genetiği ile ilgili bilgi ve tekniğin çok ilerlemesi bu durumu değiştirdi. Bugün artık bizim ülkemizde dahil birçok ülkede genetik danışma tıbbi genetik bilim dalının uygulamasını içeren bir tıp dalıdır. Mendel kalıtımı ile geçen hastalıkların sayısının üç'uine ulaşması, protein kimyası ve enzimoloji alanındaki gelişmeler, hastalıkların etyolojisinde genetik etmenlerin nedenlerini ortaya çıkardığı gibi, birçok durumda hastalık belirtisi vermeyen fakat mutant gen içeren (taşıyıcı) kişilerin de tanınmasını kolaylaştırmıştır. Böylece artık ailelere hasta bir çocukları olmadan önce de genetik danışma verilmesi riskli toplumlarda taşıyıcıları saptamakla olanaklı olabilmektedir. Örneğin bugün artık bütün yahudilerde ölümcül bir hastalık olan Tay-Sachs için taşıyıcı testleri, kişiler evlenmeden önce yapılmakta, iki taşıyıcının evlenmesi durumunda doğacak sorunlar aileye anlatılmakta ve prenatal tanı ve gebeliği sona erdirme gibi önlemler alınmaktadır. Yine İtalya ve Yunanistan ve Kıbrıs'ta yüksek oranda görülen Thalassemi hastalığı için taşıyıcılık testleri, bu toplumlarda yaşayan bütün bireylerde evlilik veya gebelik öncesi evrede uygulanmaktadır.

Son 10 yılda giderek gelişen hücre kültürü yöntemleri, amniosentez, ultrasonografi, koryon villus biopsisi uygulamaları ve rekombinant DNA teknolojileri, giderek artan sayıdaki genetik hastalığın postnatal ve prenatal tanısına olanak sağlamıştır. Yine toplumda en sık görülen multifaktöryel kalıtımla geçen hastalıklarla ilgili risklerin belirlenmesi, sendromlarm sınıflandırılmasında kaydedilen ilerlemeler, genetik hastalıklara doğru tanı konmasını ve etkili bir genetik danışma yapılmasını sağlamıştır. Bütün bu gelişmelerin doğal sonucu olarak genetik danışma artık tek bir kişinin yapamayacağı boyutlara ulaş-

* İst. Üniv. Çocuk Sağ. Enstitüsü Genetik Bilim D. Öğretim Üyesi Çapa-İSTANBUL

mış ve ancak organize bir grup tarafından yapılabilir duruma gelmiştir. Bugün gelişmiş ülkelerin çoğunda genetik danışma merkezlerinde bir çok değişik dalda yetişmiş uzman (pediatrist, klinik genetikte deneyimli doktor, sitogenetik uzmanı, ultrasonografı uzmanı, prenatal tekniklerde deneyimli kadm-doğum uzmanı, biokimyasal genetik uzmanı, sosyal hizmet uzmanı ve genetik danışma yardımcıları gibi) içeren "Genetik Merkezlerinde" ve doğal olarak da büyük tıp merkezlerinde yapılmaktadır.

Pediatrist veya pratisyen doktorun genetik bir sorunla karşılaşması, izlediği hasta veya ailede genetik bir hastalık ortaya çıkınca olur. Bu durumda bazı doktorlar aile öyküsünü inceledikten sonra, tanıdan da kuşkusu yoksa, ailenin bu konudaki sorularını yanıtlayabilir. Örneğin pediatri uzmanlarının bazıları, kistik fibrosis fenilketonuri, Thalassemi, gibi hastalıklarda yineleme risklerini bilir ve aileye anlatır. Down sendromundan ekstra bir kromozomun sorumlu olduğunu, fakat yineleme riskinin düşük olduğunu da aileye anlatabilir. Multifaktöryel kalıtımla geçen ve sık görülen konjenital malformasyonlar (örneğin izole yank dudak/damak nöral tüp defekti, kongenital kalb anomalileri gibi) ile ilgili yineleme risklerini ise ampirik risklere dayanarak aktarabilir. Çocuk doktoru, sözkonusu hastayı ve ailesini en iyi bilen kişi olduğundan, önemli bir tanı veya karmaşık bir durum söz konusu değilse, basit durumlarda aileye gerçekleri anlatacak en ideal kişidir. Belirli konularda eğitilmiş bir çocuk uzmanı, Mendel kalıtımı ile geçen hastalıkları, kromozomal veya multifaktöryel sorunların bir bölümünü genetik merkezlerine başvurmadan çözümleyebilir.

Fakat durum her zaman bu kadar basit değildir. Aile öyküsü veya hastalıktan sorumlu faktörler çok daha karmaşık olabilir ve kesin tanı için daha komplike testler gerekebilir. Ya da çoğu kez olduğu gibi pediatristin hiçbir genetik eğitimi yoktur ve basit olaylarda bile bulguları yorumlayamayabilir. Türkiye'de genellikle birkaç üniversite hastanesi dışında pediatri eğitimi döneminde, genetik uygulama ve eğitimi yok denecek kadar azdır. İşte bu durumlarda hastanın mutlak bir genetik danışma merkezine gönderilmesi gerekir. Genetik danışmayı karmaşık duruma getiren en belli başlı sorun ise hastalığa kesin tanı konamamasıdır. Örneğin dismorfogenetik sendromlar ve bazı enzim hastalıklarına tanı koymak çoğu kez deneyim ve gelişmiş laboratuar yöntemlerini gerektirir. Ayrıca genetik heterojenite ve pleiotropi gibi etmenler etyolojik tamda yanılmalara yol açabilir.

Genetik danışmada önemli bir sorun da, aileye genetik hastalıkla ilgili gerçeklerin anlatılması sırasında ortaya çıkan emosyonel, psikolojik ve sosyal sorunlardır. Doktor çoğu kez zaman yetersizliği veya bu konudaki eğitiminin eksik oluşu nedeni ile sorunları çözememektedir. Genetik merkezlerinin yardımcı personeli arasında bulunması gereken sosyal hizmet uzmanları ve psikologlar bu durumlarda son derece yararlı olmaktadır.

GENETİK DANIŞMA NEDİR?

Genetik danışma, hasta kişi ve ailelerinin tıbbi gerçekleri anlamasında, kalıtımın söz konusu hastalıkta ne biçimde rol oynadığını varsa yineleme riski oranlarını öğrenmesinde, bu risklere göre izlenecek en doğru yolun belirlenmesinde, hasta kişi ve ailelerine yardımcı olunmasını sağlayan bir iletişim olayıdır.

Genetik danışma sürecinde başlıca 4 önemli işlev bulunur:

I. Yineleme Risklerinin Doğru Belirlenmesi

a) Doğru Tam: Genetik etyolojili hastalıklar nadir olmalarına ek olarak çevresel ajanlarla da taklit edilebildikleri ve belirtiler çoğu kez tıbbın çeşitli dallarını ilgilendirdiğinden, hiçbir doktor tek başına hepsinin tanısında yeterli olamaz. Tıbbi genetik merkezleri, bu nedenle büyük tıp merkezlerinin bir parçası olarak çalışmalı, hatta birbirleri ile sıkı ilişki içinde olmalıdır. Klinik genetikçinin rolü, tanıdan kuşku olup olmadığına karar vermek, gerekirse başka bölümlerden konsültasyon istemek, aile öyküsünü incelemek, hangi durumlarda kromozom analizi veya biokimyasal testler yapılacağına karar vermektir. Bazen hastanın, normal görünen akrabalarının da mutant bir gen yönünden taranması gerekebilir. Bazı klinik genetikçiler ise özellikle sendromoloji dalında uzmandırlar. Çünkü öteki meklektaşlarına oranla daha fazla sayıda nadir sendrom görme fırsatını elde etmişlerdir.

Genetik danışmanın etkin yapılabilmesi için, böyle bir merkezde, modern bantlama yöntemlerinin ve hücre kültürlerinin yapıldığı bir sitogenetik laboratuar rutin biokimya laboratuarlarının yapmadığı bazı nadir metabolik hastalıklarla ilgili testlerin yapılabildiği biokimyasal genetik laboratuarları bulunmalıdır. Ülkemizde bazı merkezlerde sitogenetik laboratuarları bulunmakla beraber sayıca yetersizdir. Spesifik biokimyasal testler ise daha az oranda olmakla beraber bazı üniversite laboratuarlarında yapılabilmektedir.

Genetik danışma merkezlerine gönderilen hastalarda % 90'ın üstünde tanı sorunu vardır. Öyle ise genetik danışma sürecinin en önemli bölümü ve ana işlevi doğru bir tanı konmasıdır.

b) Ayrıntılı aile öyküsü: Ana baba yaşı, akrabalık derecesi, düşük, ölü doğum, ölü kardeş, yaşayan çocukların yaş, cinsiyet ve sağlık durumları dikkatle

kaydedilir. Ailede benzer olgular varsa saptanmalıdır. İyi bir aile ağacı son derece aydınlatıcıdır. Kalıtım örneği hakkında fikir verdiği gibi, fenotipik olarak çok benzeyen durumların (Hürler ve Hunter) gibi birbirinden ayrılmasını bile sağlayabilir. Aile öyküsü çok zaman alır ama bazen tanı kuşkulu olsa bile risklerin hesaplanmasına olanak verebilir.

c) Literatürden hastalığın doğal gidişi ve özellikleri ile ilgili bilgi sağlanması çoğu kez gerekir. Hiçbir doktor, her genetik hastalığı bilemez. Kişisel deneyimimizin yeterli olmadığı durumlarda danışmada temel olarak literatürdeki deneyimleri kullanabiliriz. Literatür olarak Mc Kusick'in Mendel kalıtımı ile ilgili katoloğu ve David Smith'ın sendromoloji kitapları bütün klinik genetikçilerin masasından ayırmadığı son derece yararlı iki referans kitabıdır.

II. Tanı ve Risklerin Aileye Anlaşılır Biçimde Aktarılması

Bu basamak genetik danışmada son derece önemlidir. Danışıma gelen kişinin kültür ve eğitim düzeyi önemli rol oynar. Bazı aileler durumu tamamen yanlış anlayabildiği gibi, doğru anlayanlar bile pratik önemini kavrayamayabilir. Risk bazen düşük (% 5'in altında) bazen yüksektir (% 25-50). Genel toplum riskini de hesaba katarak durumun her aileye anlayabileceği biçimde aktarılması oldukça pratik isteyen bir iştir.

III. Riskleri Değerlendirmede ve Riskine Uygun Önlemleri Almada Aileye Yardımcı Olmak

Bu konuda her ailenin tutumu kişisel olmakta, bazıları % 5'lik riski yüksek kabul ederken bazıları % 25-50 riski makul karşılayabilmektedir. Riski kabulde hastalığın o aileye yüklediği fizik, emosyonel ve maddi sorunların önemli oranda katkısı vardır.

IV. İzleme

Genetik danışmada son basamak hastanın izlenmesidir. İzleme son derece önemlidir. Çünkü geçen zaman içinde ailenin sorunu karşısındaki tutumu değişebilir, ya da hastalıkla ilgili gerçekler değişebilir. Sonraki genetik danışma oturumları ailenin gerçekleri daha iyi anlamasına yardımcı olduğu gibi, bizlerin de yanlışlarımızı öğrenmemize olanak verir. Örneğin ailenin ilk çocuğunda görülen ve kesin tanı konamayan bir hastalık, bir süre sonra ikinci çocukta da görülürse otosomal resessif kalıtım düşünülebilir ve daha önce verilen yanlış danışma önlenebilir.

GENETİK DANIŞMAYA KİMLER BAŞVURUR

Genetik danışma için başlıca başvuru nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

A. Otosomal resessif kalıtım gösteren hastaların anne-babaları

Orak hücreli anemi, galaktosemi, fenilketonuri ve birçok enzim eksikliği, ayrıca bazı malformasyon sendromları otosomal resessiftir. Bu tip çocukların hepsinin anne ve babalan zorunlu heterozigot taşıyıcıdırlar. Yani mutant geni tek dozda taşırlar ve daha sonraki çocuklarına homozigot biçimde % 25 olasılıkla geçirirler. Bu ailelere durum anlatılır, varsa prenatal tanı önerilir.

B. Otosomal Dominant Bir Karakteri Taşıyan Aileler

Bozuk geni taşıyan kişi hem hastadır, hem de hastalığı % 50 olasılıkla kendi çocuklarına geçirir. Hasta kişinin hasta çocukları da aynı olasılıkla kendi çocuklanna geçirdikleri halde, hasta kişinin normal çocukları için böyle bir risk yoktur. Genetik danışmada en önemli sorun aynı ailede aynı bozuk geni taşıyan kişilerde hastalığın belirtilerinin değişkenlik gösterebilmesidir. Böyle olunca bazen çok hafif belirtiler gözden kaçabilir ve mutant geni taşıyan kişi normal zannedilerek yanlış danışma verilebilir. Hastalığı hafif olarak gösteren kişi de tıpkı ağır olan gibi, geni kendi çocuklarına % 50 olasılıkla geçirir.

C. Sporadik Otosomal Dominant Olguların Ana-Babaları

Otosomal dominant olduğu bilinen bir hastalık bir ailede ilk kez çocukta ortaya çıkmışsa (örneğin akondroplazi veya nörofibromatöz) bu durum yeni bir mutasyonu gösterir. Eğer tanıdan şüphe yoksa, ne anne ne baba hastalığa ait hiç belirti vermiyorsa, bu durumda aileye sonraki çocukları için risk olmadığını rahatlıkla söyleyebiliriz. Buna karşın hasta çocuk, ilerde kendi çocuklarına % 50 olasılıkla mutant geni verecektir.

D. X-e Bağlı Resessif Hastalıklı Erkeklerin Ana-Baba ve Kız Kardeşleri

Hemofili, Duchenne tipi kas distrofisi veya Lesch -Nyhan sendromu gibi hastalıklarda, annenin aynı hastalığı gösteren bir erkek kardeşi veya dayısı var ise, bu annenin taşıyıcı olduğu hemen hemen kesindir. Böyle olunca da doğacak her erkek çocuğun hasta olma şansı % 50 olacaktır. Buna karşılık, bu hastalıklardan birini gösteren erkek çocuk o ailedeki ilk olgu ise, ya yeni bir mutasyondur ya da taşıyıcı anneden geçmiştir. Böyle durumlarda annenin taşıyıcı olup olmadığının saptanması (bugün bazı hastalıklar için olanaklıdır) doğru bir genetik danışma için şarttır. Anne taşıyıcı değilse, daha sonraki erkek çocuklar için risk yoktur.

E. Sık Görülen Konjenital Malformasyonlu Çocukların Ana-Babaları

Yank damak, konjenital kalp hastalıkları, nöral tüp defektleri ve benzerleri multifaktöryel kalıtımla geçerler. Böyle bir çocuğu olan ailenin sonraki çocuklan için risk genel populasyona oranla bir miktar artmıştır. (Genelde bu artış % 10'un altındadır). Bu durumlarda genetik danışma ampirik risk sayılarına dayanılarak yapüır. Bir çoğunda genetik heterojenite söz konusu olduğundan, Mendel kalıtımı ile geçen ve bir sendromun parçası olan durumları ayırmak çok önemlidir. Örneğin atrial septal defektin yineleme riski düşüktür (% 2). Fakat ASD bir babada oto. dominant geçen Holt-Oram sendromunun bir parçası olarak bulunuyorsa risk çocuklar için çok yüksektir (% 50). Genetik danışmadan önce bu ayırımı yapmak son derece önemlidir.

F. Kromozom Anomalili Çocukların Ana-Babaları:

En sık başvuran Down sendromlu çocukların ana-babalarıdır. Burada önemli olan sendromun regüler trisomi 2i (yineleme riski çok düşüktür) ya da kalıtsal translokasyon tipi olduğunun bilinmesidir (bu durumda yineleme riski çok yüksek olabilir). Kromozom anomalili çocuklarda genetik danışmada kromozom testleri (gerekirse ana ve babada) yapılmalıdır. Down sendromlarının yaklaşık % 95'inde yineleme riski çok düşüktür (Yaklaşık %1).

G. Zeka Geriliği ve/veya Multipl Anomalili Çocuk Sahibi Aileler:

Böyle durumlarda çocuktaki bulgular bilinen bir sendroma uymuyorsa, mutlak kromozom çalışması yapılır ve kromozom anomalisi olup olmadığı saptanır. Böyle çocuklann yaklaşık % 10-15'inde hiçbir sendroma uymayan yapısal kromozom düzensizlikleri saptanabilmektedir.

H. Akraba Evlilikleri:

Ülkemizde yaklaşık % 20-25 oranında rastlanılan akraba evlilikleri (özellikle kardeş çocuklan arasında) genetik danışma için başvurma nedenleri arasına girmiştir. Bu oranın % 0.5 olduğu gelişmiş ülkelerde böyle bir sorun yoktur. Akraba evliliği yapmak isteyen veya böyle bir evlilikten sonra çocuk sahibi olmak isteyen kişilere durum anlaşılır biçimde anlatılır. Genel populasyonda % 5 olan özürlü çocuk oranı akraba evliliği yapan populasyonda yaklaşık 2 kat (% 8-9) artmaktadır. İyi bir aile ağacı çıkarılıp çeşitli anomali ve mental gerilikler, düşük veya ölü doğumlar saptanmalıdır. Bu tip öyküsü olan ailelerde akraba evliliği riski daha da artmaktadır. Akraba evliliği yapan aileler çocuk sayısını çok sınırlamak ve en az 3-4 yıl geçmeden 2. bir çocuktan kaçınmalıdır. Böylece bir süreç içinde çocukta eğer varsa genetik bir hastalık belirtileri çoğu kez ortaya çıkmış olur.

GENETİK DANIŞMA VERİLEMEYENLER

Bugün Batı ülkelerinde bile genetik danışmaya gereksinimi olanların ancak % 1-2'sinde bu olanak sağlanmaktadır, örneğin Thalassemi, orak hücreli anemi, kistik fibrozis, kas distrofilerinin çoğu, kongenital kalp anomalileri gibi hastalıklarda genetik danışma ya hiç verilmemekte, ya da çok az bir bölümüne verilmektedir. Bu durumun başlıca nedenleri, tıp doktorlarının bu konudaki bilgi yetersizliği olduğu kadar bu tip hastaların gönderileceği bir genetik danışma merkezinin bulunmamasıdır.

Daha önce de belirtildiği gibi, aslında Thalassemi ile uğraşan bir hematolog, hasta ve ailesine, genetik uzmanına göndermeden de genetik danışma verebilmelidir. Ya da kas hastalıkları uzmanı, tanı koyduğu anda gerekiyorsa genetik danışma yapmalıdır. Aksi halde zaten yetersiz sayıda uzmanla çalışan genetik merkezlerinin yükü son derece artacak, verim düşecek ve aileye yeterince zaman ayrılamayacaktır. Bu nedenle tanı sorunu olmayan çoğu kez basit Mendel Yasalan ile geçen kalıtsal hastalıkların genetik danışmasının tanının konduğu merkezde yapılması, kanımca en ideal çözüm yoludur.

KAYNAKLAR

1. Carter CO: In ABC of Medical Genetic. Genetic Counseling. Lancet, 1: 1303,1969.
2. Fraser FC: Counseling in Genetics: Its intent and csope In Birth Defects Orig. Art. Serv., ed. DBergsma. Genetic counseling. Published by Williams and Wilkins Co., Baltimore, for The National Foundation-March of Dimes, White Plains, N.Y. VI (1): 7, 1970.
3. Fraser FC: Genetic as a Health-Care Service. NEJM. 295:486, 1976.
4. Hecht F and LB Holmes: What we don't know about genetic counseling? New Engl. J. Med. 287: 464, 1972.
5. Murphy EA: The rationale of genetic counseling. J Pediatr. 72: 121, 1968.

6. Me Kusick VA: Mendelian inheritance in Man. 5th Ed. John HopkinsPress, Baltimore, 1979.

7. Opitz JM: Editorial comment: Genetic Caring. The Professionalization of Genetic Servicer in the USA. A.J. Med. Gen. 3: 1, 1979.

8. Passarge E, F Vogel: The Delivery of Genetic Counceling Services in Europe. Hum. Genet. 56: 1, 1980.

9. Polani PE, et al.: Sixteen years' experience of counselling, diagnosis and prenatal detection in one Genetic Centre: progress, results, and problems. J. Med. Gen. 10: 166, 1979.

10. Smith DW: Recognizable Patterns of Human Malformations. WB Saunders Co., Philadelphia, 1982.

11. Sly WS: What is Genetic Counseling Contemporary Genetic Counseling. In Birth Defects Orig. Art. Ser., ed. D.B. Bergsma. 9:5, 1973.

12. Wendt GG, U Theile: A Pilot Scheme for a Genetic Clinic. Human-Genetik 21: 145, 1974.

13. WHO Expert Committee. Genetic Disorders: Prevention, Treatment, and Rehabilitation. WHO Tech. Rep. 497: 1, 1972.

14. Yüksel M: Genetik Hastalıkların Tanı, önleme ve Tedavi Yöntemleri. Türkiye Klinikleri. 3: 27-34,1983.

15. Yüksel M: Multipl kongenital anomali ve Mental Gerilik olgularında Sitogenetik Araştırma. A.O. Tıp Fak. Mec. 30:803, 1977.